SEP 18 19

Zur Kenntnis der multiplen Primärcarcinome von drüsigem Charakter.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Grossh. Badischen Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Paul Baunach
aus **Frankfurt a. M.**

HEIDELBERG.
Universitäts-Buchdruckerei J. Hörning.
1914.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Referent:
Prof. Dr. Ernst.

Dekan:
Geh. Hofrat Dr. Fleiner.

1913.

Dem Vorkommen von primär multiplen Krebsen wurde früher nur geringe Aufmerksamkeit geschenkt. Die interessante Frage erfuhr erst 1874 auf dem III. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie durch Volkmann ihre erste Würdigung. Seitdem wurden viele derartige Fälle veröffentlicht, indessen muss die primäre Multiplizität des Carcinoms als ein ziemlich seltenes Ereignis angesehen werden. So fand v. Hansemann bei über 1000 Sektionen nur fünf derartige Fälle, Redlich unter 507 Sektionen zwei, Feilchenfeld unter einem ebenso grossen Material zehn Fälle, Riechelmann unter 711 Sektionen zwei und schliesslich teilt Belliger mit, dass in Zürich im Verlauf von 10 Jahren 4325 Sektionen sich 325 Carcinomfälle fanden, unter denen kein einziger Fall von primärer Multiplizität beobachtet wurde.

Es wurde mir nun durch die Güte von Herrn Prof. Ernst ein in dieses Gebiet gehörender Fall zur Verfügung gestellt, der am 15. November 1911 zur Sektion kam und über den ich zunächst berichten möchte.

Aus der Krankengeschichte liegen folgende Angaben vor:

Die 37jährige Patientin, die am 15. November 1910 in die chirurgische Klinik in Heidelberg aufgenommen wurde, gibt an, dass sie sich schon seit Monaten nicht wohlfühle und an Unbehagen im Leib leide. Heute habe sich plötzlich hohes Fieber und eine starke Druckschmerzhaftigkeit im Leib rechts eingestellt.

Status: Gut genährte, nervöse Patientin. Abdomen mässig gewölbt, Iliecoecalgegend auf Druck sehr hochgradig empfindlich. Ausgedehnte Dämpfung in der Blinddarmgegend. Temperatur 39,0, Puls 106.

Am gleichen Tage wurde operiert: pararektaler Schnitt rechts. Beim Eröffnen des Peritoneums quellen ganz weiche, zerfliessliche, nekrotische Tumormassen hervor. Ausräumen einer über kindskopfgrossen Geschwulst, die sich als zottiger, nicht verwachsener, gestielter Tumor des linken Ovariums zeigt. Abtragen des Stiels, Spülung, Drainrohr, Bauchnaht, Verband. Heilung p. p.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt die Diagnose: papilläres Zylinderzellencarcinom.

Um einem eventuellen Recidiv im Stiel des Tumors noch beizukommen, wurde am 6. Dezember 1910 eine zweite Operation ausgeführt: Medianschnitt. Resektion des Stumpfs der linken Adnexe, der mit einer Darmschlinge verwachsen ist. Es kommt etwas Darmmuskulatur mit, Übernähung. Exstirpation des rechten, sehr weichen Ovariums. Bauchnaht, Verband. Heilung p. p.

Mikroskopisch fand sich im resezierten linken Ovarialstumpf entzündliches Gewebe, aber nichts von Tumor. Das rechte Ovarium ist hyperplastisch, kein Tumor.

Patientin erholt sich langsam, ist nervös, mutet sich nur wenig zu.

7. I. 11 nach Hause entlassen, geheilt. Allgemeinbefinden gut.

Wiedereintritt am 12. IX. 11.

Anamnese: Patientin fühlte sich nach der Operation wohl und hatte sich sehr erholt. Menses kamen nicht mehr. Nur selten hatte sie Schmerzen in der linken Nierengegend, die auf Narbendruck im Beckenteil des Ureters bezogen wurden. — Seit ca. 5 Wochen haben sich neue Schmerzen im oberen Teil des Abdomens eingestellt, die anfallsweise mit Übelkeit und Erbrechen auftreten. Dazwischen hat Patientin Tage, wo es ihr wieder besser geht, indessen ist der Ernährungszustand doch erheblich zurückgegangen.

Status: Druckempfindlichkeit in der Gegend der Gallenblase. Kein Tastbefund. Abends Temperatursteigerungen, die auch früher vor der Entfernung des Ovarialtumors bestanden. Sonst kein objektiver Befund. Im Urin Spuren von Albumen, wenige Leukocyten, kein Gallenfarbstoff.

Diagnose: Gallensteine? Tumorrecidiv.

Therapie: Unter Lokalanästhesie mesorektaler Schnitt rechts vom Rippenbogen nach abwärts. Die Gallenblase ist voller Steine. Zum Abtasten der tieferen Partien wird nun etwas Äther gegeben.

Es finden sich Tumormassen am Leberhilus und der hinteren Bauchwand. Die Gallenblase wird eröffnet und die Steine entfernt. Es fliesst reichlich klare Galle ab. Einnähen eines Drains in die Gallenblase und Fixieren desselben an der vorderen Bauchwand.

30. IX. Der Zustand hat sich nicht gebessert. Es wird nach wie vor erbrochen, und zwar unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Dazu oft heftige Schmerzen in den Weichen, besonders rechts. Morphium subkutan.

15. XI. Patientin ist schnell verfallen, weil fast alles erbrochen wurde. Gallenfistel besteht noch. Seit zwei Wochen Ikterus, langsam zunehmend. Hartnäckige Verstopfung mit harten Kotballen im Rektum. Exitus an Erschöpfung.

Die Sektion, die am gleichen Tage vorgenommen wurde, ergab folgendes:

Weibliche, gut genährte Leiche mittleren Alters. Rechts unter dem Rippenbogen vernarbte, senkrechte Laparotomiewunde, im oberen Winkel gallig belegte Fistelöffnung, die nach oben in die Tiefe führt. Allgemeiner mässiger Ikterus der Haut und Schleimhäute.

Nach Umschneidung der Fistelöffnung Eröffnung der Bauchhöhle. Auf dem Peritoneum parietale, besonders nach innen zu zerstreute stecknadelkopf- und grössere Knötchen, oft dem Verlauf der Lymphgefässe folgend.

Der untere Netzrand ist durch eine zusammenhängende Geschwulstmasse brettartig verdickt. Er ist links am kleinen Beckenrand adhärent. Nach Emporschlagen des Netzes finden sich in der Mesenterialwurzel und retroperitoneal knollige Tumoren (bis zu Apfelgrösse, meist darunter); ein Strang solcher Knollen zieht von der linken Art. iliaca herauf. Die Flexura sigmoidea ist in eine ca. 12 cm lange derbe längliche Tumormasse aufgegangen, die noch einigermassen die Form des Darms besitzt. Durch Druck lassen sich noch Gase durch diese Stenose hindurchzwängen. Zwischen dem Mesenterium und im Douglas finden

sich geringe, fast rein blutige Flüssigkeitsansammlungen. Ausserdem ist der Douglas von Tumorknoten ausgefüllt, der knollige Uterus ist fest mit der vorderen Bauchwand verbunden. Die Adnexe sind nicht sichtbar.

Auf der rechten Seite bestehen starke Adhäsionen mit der seitlichen Bauchwand und dem rechten Leberlappen. Beim Versuch, das Colon ascendens davon abzuschieben, wird ein grosser Kotabszess eröffnet. Die jauchig infiltrierte, schmutzig verfärbte Höhle ist mit stark stinkendem Eiter erfüllt. Nach dessen Entfernung sieht man eine seitliche Öffnung in der Colonwand, die in den Abszess taucht und aus der beim Einfliessen von Wasser ins Ileum Flüssigkeit in leichtem Strahle hervorquillt. Dicht neben der Öffnung liegt nekrotisches, locker mit der Wand verwachsenes, zerfallenes Tumorgewebe. Der Abszess reicht nach oben hinter die Leber, liegt der Niere lateral auf und erstreckt sich abwärts in den Psoas.

Die erwähnte Bauchfistel führt in die Gallenblase, das Quercolon ist in der Gegend fest adhärent.

Zwerchfellstand rechts 3., links 4. Rippe.

Brustsitus: Lungen klein, zurückgesunken, graurot, auf der Pleura visceralis und diaphragmatica zerstreut Knoten von Stecknadelkopfgrösse. Kein Exsudat, keine Verwachsungen.

Im Herzbeutel keine vermehrte Flüssigkeit. Pericard spiegelglatt. Endocard ikterisch, Klappen zart. Myocard mürbe, schlaff, gelbbräunlich, ziemlich gleichmässig. Coronargefässe zart.

Linke Lunge: Blassgraurot, die hinteren unteren Teile blaurot, atelektatisch. Auf Schnitt Gewebe sonst hellrot, überall lufthaltig. Bronchien, Gefässe, Drüsen o. B.

Rechte Lunge: der Oberlappen zeigt eine kolbige, der inneren Fläche gestielt aufsitzende Lappenbildung, die die Lungenspitze deutlich überragt. Der Stiel beginnt medial über dem Apicalbronchus. Eine tiefe Furche trennt den Lappen in senkrechter Richtung von dem übrigen $^3/_4$ des Oberlappens bildenden Lungenteil. Im übrigen ähnlicher Befund wie links. Atelektatische Bezirke etwas umfänglicher. Die Lymphdrüsen am Stammbronchus sind ca. wallnussgross, derb, grauweiss.

Nach Herausnahme sieht man in der Pleurakuppe eine faltige Membran, die von oben herabsteigt und einen nach unten und aussen sich öffnenden medialen Pleurablindsack abgrenzt; dieser nimmt bequem zwei Finger auf und lässt sich nach oben bis an den unteren Rand des rechten Schilddrüsenlappens mit dem tastenden Finger ausdehnen, sodass er wesentlich die übrige Pleurakuppe überragt. Am Bogenrand dieser Falte verläuft die prall gefüllte Vena azygos, die bei ihrem Eintritt in die Falte ein aus den beiden obersten Intercostalvenen kommendes Venenstämmchen aufnimmt. Der Faltenrand entspricht der 4. und 5. Rippe. Die Vena azygos ergiesst sich in die äussere Fläche der Vena anonyma. Beim Emporsteigen nimmt sie ca. am 10. Brustwirbel einen grossen Querstamm der Hemiazygos auf.

Die Milz ist mässig gross, oberflächlich von warzigen weisslichen Knötchen besetzt. Schnittfläche glatt, dunkelrot, blutreich. Trabekel und Follikel undeutlich.

Bei Herausnahme von Magen, Leber, Pankreas etc. erweist sich die abdominale Zwerchfellhälfte dicht besät mit flachen Tumormassen.

An der Coeliaca sind grosse Tumorknoten, die auch die Venae renales zwischen sich fassen. Magen

(kontrahiert, leer) und Duodenum zeigen eine intakte Schleimhaut. Bei Präparation des Choledochus zeigt sich, dass er völlig eingeklemmt ist in knollige Tumormassen, die ihn bis an die Leber begleiten und auch den kaum erweiterten Cysticus umfassen. Die Gallenblase selbst ist frei und enthält eine geringe Menge dünner Galle. Schleimhaut intakt, die Fistelöffnung sitzt an der Kuppe. Das Quercolon lässt sich leicht abschälen.

Die Leber selbst ist vergrössert, von knolligen, derben, weissgelben, grossen Tumorknoten dicht durchsetzt. Das Lebergewebe in der Umgebung der grösseren Knoten dunkelrot, sonst safrangelb, im übrigen mit deutlicher Läppchenzeichnung.

Pankreas in Tumorknoten eingebettet, sonst o. B.

Im Colon ascendens, entsprechend dem äusseren Defekt eine kleine rundliche perforierende innere Öffnung. Weicher, geformter Stuhl bis ins Rektum.

Die Flexura sigmoidea zeigt eine manschettenförmige, ringförmige Verdickung der ganzen Wand von grosser Derbheit, die Schleimhaut ist ulceriert, die Muscularis verdickt, die ganze Masse derb, aber brüchig, von weissen Massen infiltriert. Das Lumen gleichmässig etwa auf Stärke eines dicken Katheters verengt. Irgend ein grösserer äusserer Tumor lässt sich nicht nachweisen.

Der Dünndarm ist, von einigen Serosametastasen abgesehen, frei.

Nebennieren ohne pathologischen Befund.

Die Nieren von entsprechender Grösse, gelbbraun. Zeichnung auf dem Schnitt ziemlich undeutlich. Becken und Ureter o. B.

Die Vena cava inferior zeigt, wie die Aorta eine freie, wenn auch seitlich stellenweise eingeengte Lichtung.

Harnblase o. B.

Uteruscavum zeigt intakte Schleimhaut. Wandung durch derbe fibröse Knoten deformiert.

Rectum o. B.

Anatomische Diagnose:

Manschettenförmiges, stenosierendes Carcinom der Flexura sigmoidea (primär?).

Status nach Exstirpation der Adnexe beiderseits. Cholecystostomie.

Ausgedehnte Drüsenmetastasen in den linken iliacalen, lumbalen, mesenterialen, portalen, rechten bronchialen Lymphknoten. Ductus hepatici und choledochus durch Drüsenknoten komprimiert. Allgemeiner Ikterus. Disseminierte peritoneale Metastasen (Zwerchfell, Netz, Darmserosa, Douglas etc.). Multiple Lebermetastasen. Pleurale Lungenmetastasen. Einbruch eines retrocolischen Knotens in das Colon ascendens mit Bildung eines abgesackten rechten Kotabszesses.

Lungenatelektase.

Lobulus venae azygos pulmonis dextri.

Von den wichtig erscheinenden Stellen wurden im ganzen 15 Partien mikroskopisch untersucht. Sämtliche Schnitte sind auf dreierlei Weisen gefärbt worden und zwar 1. mit Hämatoxylin-Eosin, 2. nach van Gieson, 3. nach P. Mayers Mucicarminmethode.

Bei der Betrachtung der einzelnen Präparate zeigt es sich nun, dass man dieselben in zwei in ihrem histologischen Verhalten verschiedene Gruppen einteilen kann, deren Charakteristika ich zunächst beschreiben möchte.

Die Geschwulstzellen des Typus I sind Epithelzellen und weisen eine cubo-globo-zelluläre Form auf. Sie sind in ein fibrilläres Stroma eingebettet, das an

vielen Stellen kleinzellig infiltriert ist. Was die Anordnung der Tumorzellen anbetrifft, so sind sie teils in Haufen, teils perlenschnurartig, teils in schlauch- oder drüsenartigen Formationen zusammengelagert; jedoch ist die Neigung, Drüsen zu bilden, nicht so gross wie bei dem nachher zu beschreibenden Typus II. Die Epithelmassen zeigen ein ausgesprochen infiltratives Wachstum, sie durchsetzen in Zügen Bindegewebe und Muskulatur, indem sie häufig Schleim produzieren. An mehreren Stellen kann man die Art der Schleimbildung direkt ablesen: fast die ganze Zelle ist hier nämlich von einem grossen Schleimtropfen ausgefüllt, der Kern ist durch Druck abgeflacht und an die Wand gedrückt worden; diese Siegelringzellen präsentieren sich besonders schön bei der Mucicarminfärbung. An vielen Stellen sind grössere Anhäufungen schleimiger Substanz zu sehen, in denen nur wenige Kerntrümmer noch nachweisbar sind. Zuweilen hat man den Eindruck, als ob Schleim in die Lumina der Krebszellenverbände hineinsecerniert worden sei, doch war wohl auch das umgekehrte der Fall, da die Nester grossenteils von Schleim umgeben sind, in manchen Fällen allerdings nur in Form einer dünnen Membran. Ferner sieht man an nur wenigen Stellen ausgedehnte Nekrosen.

Die Epithelzellen des Typus II sind Zylinderzellen, die in ein Stroma von fibrillärem Bindegewebe eingelagert sind, das an mehreren Stellen kleinzellige Infiltration aufweist. Es besteht ein unregelmässiger alveolärer Bau, die Zellen liegen ungeordnet durcheinander. Solide Nester setzen sich sehr oft in Zapfen fort, die einen Hohlraum enthalten, der von protoplasmareichen Zellen mit basalständigen Kernen ausgekleidet ist. Die Geschwulstzellen zeigen ein massives Vordringen, indem sie nur wenig Bindegewebs- oder

Muskelfasern zwischen sich lassen. Die Nekrosen sind recht zahlreich und in kleinen Herden über die einzelnen Schnitte etwa gleichmässig verteilt. Die Mucicarminfärbung ist bei diesem Typus negativ.

Im einzelnen zeigen die mikroskopischen Präparate des Typus I folgende Besonderheiten:

1. Oberer Teil der Flexur, erster Schnitt.

Von der Darmschleimhaut des Colon sigmoideum ist nichts mehr erhalten. Dem Darmlumen zugekehrt findet sich eine ziemlich schmale nekrotische Fläche. Die Submucosa ist vollkommen von Krebsnestern durchsetzt, die in Schleim eingebettet sind. Die Ring- und Längsmuskellage des Darms sind desgleichen von zum Teil schleimig degenerierten Krebshaufen erfüllt. Muskulatur und Bindegewebe sind an manchen Stellen komprimiert, die Muskulatur zeigt eine bedeutende Hypertrophie. Im properitonealen Fettgewebe findet sich teilweise kleinzellige Infiltration. Die schleimig entarteten Komplexe enthalten in ihrer wabenartigen Struktur sowohl intakte als auch nekrotische Krebsnester, die nur wenige Zelltrümmer aufweisen, und zwar ist eine kleinzellige Infiltration besonders in der Circumferenz der eben beschriebenen Teile anzutreffen. Nur wenige Siegelringzellen wurden in diesem Schnitt gefunden.

2. Oberer Teil der Flexur, zweiter Schnitt.

Die Darmschleimhaut ist wie im vorigen Schnitt nicht mehr erhalten. Dem Darmlumen zugekehrt sieht man desgleichen eine nekrotische Fläche, auf die grossenteils gallertig degenerierte Epithelnester folgen, die sowohl in die Muskulatur, als auch in das Bindegewebe eingelagert sind. Das Bindegewebe selbst ist sehr gefässreich; in der Umgebung der Gefässe kleinzellige Infiltration. Nekrosen fehlen fast vollkommen. Siegelringzellen sind hier sehr zahlreich

vertreten. Die gallertige Entartung ist nach dem Darmlumen zu stärker als in den tieferen Schichten.

3. Mittlerer Teil der Flexur.

Keine Darmdrüsen. Längs- und Quermuskulatur erhalten. In dem Schnitt ist ein grösserer Lymphknoten sichtbar, dessen Gewebe überall Epithelnester aufweist. Innerhalb des properitonealen Fettgewebes finden sich mehrere kleinzellig infiltrierte Stellen, besonders in der Umgebung der Gefässe. Mucicarminfärbung positiv, zahlreiche Siegelringzellen. Keine Nekrosen. Die Blutgefässe im Bereich des Tumors sind komprimiert, deren Wandungen verdickt.

4. Unterer Teil der Flexur.

Die Schleimhaut ist hier erhalten, jedoch nekrotisch; in einzelnen Drüsenlumina lässt sich noch Schleim nachweisen. An einigen Stellen ist die Mucosa kleinzellig infiltriert, an anderen Stellen von Epithelnestern durchsetzt. Auch direkt unter der Schleimhaut sind schleimig degenerierte Bezirke sichtbar; die Muskulatur darunter ist teils intakt, teils durch die Geschwulstmassen auseinandergedrängt. Im Fettgewebe kleinzellige perivaskuläre Infiltration. Mucicarminfärbung positiv. Siegelringzellen.

5. Kleine Douglasmetastase.

Zwischen Beckenbindegewebe und der hier getroffenen Rektummuskulatur findet man aus kubischen Zellen sich zusammensetzende Epithelnester, die zum Teil schleimig degeneriert sind. Mucicarminfärbung positiv. Siegelringzellen. Der Schnitt ist sehr gefässreich und von Blutungen durchsetzt. Keine Nekrosen.

6. Grosse Douglasmetastase.

Der Tumor liegt, von Fett umgeben, zwischen normaler Rektumwand und dem gleichfalls normalen Ureter. Der Schnitt zeigt denselben Typus wie der vorige, auch hier findet man Blutgefässreichtum und

Extravasate. Mucicarminfärbung positiv. Siegelringzellen. Nekrosen fehlen.

7. Metastase im grossen Netz.

Dieser Schnitt enthält wiederum Epithelzellen von cubo-globo-zellulärem Charakter, die in Fett und Bindegewebe eingelagert und zuweilen schleimig degeneriert sind. Nur wenige Nekrosen. Mucicarminfärbung ist positiv. Siegelringzellen.

Während diese Präparate dem Typus I unterzuordnen sind, ist der Rest der Schnitte, deren Einzelheiten ich jetzt beschreiben werde, zum Typus II zu rechnen.

8. Kotabszess aus dem Colon ascendens.

Die normale Darmwand ist an einer Stelle durchbrochen. In dieser Lücke wölbt sich in das Darmlumen eine pilzförmige Tumormasse hervor, die nach Perforation der äusseren Darmwand in das Lumen vorgedrungen zu sein scheint. In einer Tasche, die sich zwischen Tumor und Darmwand befindet, sieht man Reste von Pflanzenzellen liegen. Die Ränder der Darmwand sind unterminiert, die Schleimhaut auf der einen Seite nach aussen umgekrempelt. Die sich vorwölbende Geschwulst sowie die angrenzenden Partien der Darmwand zeigen oberflächliche Nekrosen. Der Tumor selbst setzt sich aus Zylinderzellen zusammen, die die Neigung haben, sich zu schlauch- oder drüsenähnlichen Gebilden zusammenzuordnen. Die spärlichen Nekrosen beschränken sich auf die eben genannten Formationen. Das Bindegewebe unter der Muskularis ist reich an Blutgefässen und ist von Blutungen durchsetzt. Die Mucicarminfärbung ist negativ.

9. Uterus.

Neben einem kleinen abgekapselten subserösen Myom befindet sich in demselben Schnitt, durch eine

schmale Brücke von Muskulatur getrennt, ein Tumor, der sich scharf von dem übrigen Uterusgewebe, das komprimiert erscheint, abgrenzt. Die Geschwulst besteht aus Zylinderzellen, die Muskulatur und Bindegewebe auseinandergetrennt haben und schlauch- und drüsenartig angeordnet sind. Einige Nekrosen finden sich am Rand der Metastase, ausserdem eine circumskripte Stelle, an der positive Mucicarminfärbung eingetreten ist. Diese Erscheinung macht zunächst stutzig, da in sämtlichen anderen Schnitten, die zum Typus II gerechnet werden müssen, eine Schleimfärbung nicht eintrat. Man sieht hier grossenteils zwischen Bindegewebszügen gallertig degenerierte Stellen, indessen liegen auch zuweilen Epithelzellen innerhalb des Schleims; indessen lässt sich intrazellulär gelagerter Schleim, (also) Siegelringzellen, die überall in den Schnitten des Typus I zu finden sind, hier nicht nachweisen. Da man also die Schleimproduktion nicht auf die Epithelzellen zurückführen kann und nur an einer kleinen Stelle diese Reaktion eingetreten ist, während sonst der Schnitt vollkommen dem Typus II entspricht, so muss man wohl annehmen, dass das Stroma sich hier gallertig umgewandelt hat.

10. Portale Drüse.

Dieses Präparat zeigt auch das Bild des Zylinderzellencarcinoms. Ausser einer ausgedehnten Nekrose in der Mitte des Schnitts findet man viele zerstreute kleine Nekrosen. Kleinzellige Infiltration des Bindegewebes, Mucicarminfärbung ist negativ.

11. und 12. Kleine und grosse Lebermetastase.

Das Lebergewebe ist nur schwer erkennbar; vielfach sind die Balken abgeplattet und die Zellen fettig degeneriert. Epithelzellenhaufen liegen vorwiegend im Bindegewebe und zeigen grosse Neigung, Drüsen zu bilden. Was die Nekrosen anbetrifft, so sind diese

teils ausgedehnt, teils multipel und zerstreut. Die Gefässe sind an manchen Stellen von Krebszellen erfüllt oder ihre Wand ist krebsig infiltriert. Mucicarminfärbung negativ.

13. Duodenum mit Drüse.

Die Darmschleimhaut ist grossenteils krebsig infiltriert oder nekrotisch; durch die Mucicarminmethode lassen sich nur wenige, noch Schleim absondernde Drüsen nachweisen. Die Darmmuskulatur sowie der im Schnitt getroffene Teil des Pankreas sind von der Wucherung intakt geblieben, jedoch ist die Bauchspeicheldrüse zum grossen Teil nekrotisch. In der bindegewebigen Kapsel, die einen Lymphknoten umgibt, sind mehrere Gefässe von Epithelzellen ausgefüllt. Der Knoten selbst setzt sich aus Zylinderzellen zusammen, die sich oft um Hohlräume gruppieren. Zahlreiche Nekrosen sind gleichmässig über den Schnitt verteilt. Mucicarminfärbung ist negativ.

14. und 15. Lumbaldrüse mit Aorta und Lumbaldrüse mit Cava inferior.

Die mikroskopische Untersuchung dieser beiden Präparate zeigt, dass die Epithelwucherung direkt unter der Gefässwand, die kleinzellig infiltriert ist, beginnt. Auch hier findet man schlauch- und drüsenähnliche Gebilde. Die Nekrosen sind ausserordentlich zahlreich. Mucicarminfärbung negativ.

Wenn ich nun den Fall noch einmal zusammenfassend betrachte, so möchte ich folgendes hervorheben. Dass es sich um zwei von einander verschiedene Typen handelt, ist wohl offenbar. Während es sich im Typus I um einen Krebs von cubo-globozellulären Bau handelt, haben wir es im Typus II mit einem Zylinderzellencarcium zu tun. Die Anordnung der Geschwulstzellen ist in beiden Fällen

verschieden: einmal liegen die Zellen mehr in Haufen zusammen, das andere Mal ist die Neigung Drüsen zu bilden ausgesprochener. Im ersten Fall zeigt der Tumor mehr ein infiltratives Wachstum, hingegen im zweiten Fall ein massives Vordringen. Die Nekrosen sind einmal ausgedehnt und gering an Zahl oder gar nicht vorhanden, das andere Mal trifft man kleine und etwa gleichmässig über den einzelnen Schnitt verbreitete Nekrosen. Schliesslich verdient der Unterschied in der schleimigen Degeneration Beachtung, wobei zu bemerken ist, dass im Präparat vom Uterus, das dem Typus II zugerechnet werden muss, an einer kleinen Stelle Mucicarminfärbung eintrat, die wie schon erwähnt, auf eine lokale schleimige Degeneration des Bindegewebes zurückzuführen ist.

Auch schon nach dem makroskopischen Bild wurden zwei unabhängig von einander entstandene Tumoren angenommen. Es gründete sich diese Diagnose auf die gallertige Beschaffenheit des Carcinoms der Flexura sigmoidea gegenüber den anderen Tumoren vom Typus II, welche diese Eigentümlichkeit nicht aufwiesen, ferner auf die Häufigkeit der Gallertkrebse am Dickdarm und auf die Tatsache, dass die Darmschleimhaut stärker als die Serosa ergriffen war und überhaupt stenosierende Darmmetastasen von solcher Ausdehnung selten sind. Ich möchte auch nicht verschweigen, dass in der Literatur Fälle von stenosierendem Rektumcarcinom beschrieben worden sind, die durch Metastasen von Krebsen anderer Organe bedingt waren. So berichtet Toyosumi über einen epithelarmen, aber bindegewebsreichen Skirrhus des Magens, der im Rektum eine ringförmige Metastase, die unterhalb der Schleimhaut lag und dieselbe intakt liess, gemacht hatte; in demselben Falle wurde noch ein Myelom des Beckens festgestellt. Auch von anderen

Autoren wurden ähnliche Befunde erhoben, z. B. beschrieb Payr ein Carcinoma pylori mit metastatischer Stenose der Flexura sigmoidea und einen anderen Fall, der von Eppinger mikroskopisch untersucht wurde, in dem sich ein Skirrhus des Rektum und des Pylorus fand, wo es aber unentschieden blieb, welcher der primäre Tumor war. Es scheinen sich überhaupt gern Krebsmetastasen an der Ansatzstelle des Mesenteriums zu entwickeln und von da aus durch Schrumpfung den Darm zu verengern. Um eine metastatische Stenose wird es sich aber in unserem Fall nach der Ausbreitung am Darm nicht handeln können, zumal die beiden Carcinome einen verschiedenen histologischen Bau zeigen.

Es lässt sich der Fall dann so erklären, dass das linke Ovarium die eine primäre Geschwulst darstellt, die Serosametastasen im Uterus gemacht und ausserdem auf dem Lymphwege Metastasen in den iliacalen, lumbalen, mesenterialen, portalen, bronchialen und retroperitonealen Drüsen (Einbruch eines retrokolischen Knotens in das Colon ascendens unter Bildung eines Kotabszesses) und wohl durch Vermittlung der Blutbahn Metastasen in Leber, Milz und auf der Pleura verursacht hatte. Mit dieser Annahme stimmt ja auch, soweit die einzelnen Tumoren untersucht wurden, der mikroskopische Befund überein; es lässt sich sehr gut das früher festgestellte Zylinderzellencarcinom des Ovariums mit dem histologischen Verhalten des Typus II, dessen Geschwulstzellen den gleichen Zellcharakter haben, in Einklang bringen. Auf der anderen Seite finden wir einen von diesem mikroskopisch verschiedenen Tumor der Flexura sigmoidea, der nur Serosametastasen im Douglas und im grossen Netz gemacht hat. Diese Neubildung scheint im übrigen jünger zu sein als das Ovarialcarcinom, sie machte keine Metastasen

auf dem Blut- oder Lymphwege, sondern breitete sich nur auf und im Peritoneum aus, ferner rief sie klinisch nur die Erscheinung einer hartnäckigen Verstopfung hervor, sodass die Diagnose intra vitam, obwohl rektal untersucht wurde, nicht gestellt werden konnte. Der Ovarialkrebs hat sich also auf Lymph- und Blutweg, der Darmkrebs wesentlich durch peritoneale Dissemination im Körper ausgebreitet. Der vorliegende Fall von multiplen Primärkrebsen erfüllt also nach dem Ausgeführten die von Billroth aufgestellten weitgehenden Forderungen, die diese Diagnose rechtfertigen:

1. müssen die Carcinome verschiedene Struktur besitzen (Typus I — Typus II),

2. muss jedes Carcinom vom Epithel des Mutterbodens abgeleitet werden können (Gallertkrebs vom Epithel der Darmschleimhaut, Zylinderzellenkrebs vom Ovarialepithel),

3. jedes Carcinom muss seine eigenen Metastasen machen (Darmkrebs — Aussaat auf Peritoneum, Ovarialkrebs — in Lymphdrüsen, Leber usw.).

Wenn wir uns in der Literatur nach anderen Fällen von primär multipel auftretenden Krebsen umsehen, so finden wir deren etwa hundert beschrieben. Die grösste Zahl erstreckt sich entweder auf multiple Hautkrebse oder solche, die mit Carcinomen innerer Organe kombiniert waren. Weniger häufig sind Krebse, die multipel im gleichen Organsystem vorkommen (Verdauungstraktus, Urogenitalapparat) und am seltensten solche, die sich in ganz beliebigen Organen lokalisieren. Die Tatsache, dass man auch multiple Hautkrebse und andere Krebse von gleichem histologischen Bau als unabhängig von einander entstanden ansah, beweist, dass man sich über die Billroth-schen Bedingungen hinwegsetzen wollte. Doch wird

man bei diesen Fällen immer den Einwand machen können, dass der eine Tumor eine Metastase des anderen sei; es muss also an der ersten Billroth-schen Forderung im allgemeinen festgehalten werden. Die zweite lässt man nur insofern gelten, als die Tumorzellen und die Zellen des Ausgangspunkts der Geschwulst den gleichen speziellen Gewebscharakter haben, es ist also nicht erforderlich Übergangsstellen von normalem in pathologisches Gewebe zu finden, denn dieser Beweis kann fast nie mit Sicherheit geführt werden. Die dritte Bedingung Billroths hält man für irrelevant. Ravenna bezeichnet sie für ihren Diagnosenwert als Luxus; indessen muss man doch festhalten, dass die Feststellung einer getrennten Metastasenbildung eine wertvolle Bestätigung unserer Diagnose darstellt.

Daher möchte ich von meiner Erwähnung diejenigen Fälle ausschliessen, in denen die Tumoren den gleichen histologischen Bau zeigen und ferner die Fälle, bei denen neben einem Hautcancroid ein Carcinom irgend eines inneren Organes beobachtet wurde, da dieses Vorkommnis eine relativ häufige Erscheinung ist. Auf diese Weise schmilzt die Zahl der multiplen Primärcarcinome recht zusammen; unter diesen ist noch die häufigste Kombination ein Plattenepithelkrebs des Verdauungstraktus mit einem Zylinderzellenkrebs in demselben System. Keding berichtet über zwei Fälle, in denen ein Plattenepithelcarcinom der Speiseröhre und ein Zylinderzellencarcinom des Magens gefunden wurde, analoge Befunde werden von Eichbaum, Rosenbach, Ombrédanne, v. Hansemann, Herrschel, Reutter beschrieben; zwei derartige Fälle veröffentlichte Kaufmann. Lubarsch konnte sogar vier diesbezügliche Fälle innerhalb $6^1/_2$ Jahren beobachten. — Von anderen primär multiplen

Carcinombildungen des Verdauungskanals müssen erwähnt werden:

Deetz, Plattenepithelcarcinom der Gallenblase und Adenocarcinom des Ductus choledochus.

Orth, typisches Zylinderzellencarcinom des Pylorus und Gallertkrebs des Coecum.

Podrouzeck, Skirrhus pylori und Gallertcarcinom des Coecum.

Letulle, Drüsenkrebs des Pharynx und Plattenepithelcarcinom des Oesophagus.

v. Hansemann, Skirrhus des Magens und Adenocarcinoma recti.

Ravenna, Plattenzellencarcinom des Oesophagus und Adenocarcinom des Colon sigmoideum.

Lannois und Courmont, Cancroid des Oesophagus und Zylinderzellencarcinom an der Papilla Vateri.

Fontoynont, Cancroid des Pharynx und Zylinderzellencarcinom der Pylorusgegend.

Abesser, Plattenepithelcarcinom der Zunge und Zylinderzellenkrebs des Jejunum.

Feilchenfeld, verhornendes Pharynxcarcinom und Drüsenkrebs des Magens.

Lubarsch hat zwei analoge Fälle beobachtet, von denen der eine von M. Walter mitgeteilt wurde.

Feilchenfeld fand ferner zwei Fälle von Magencarcinom mit Cancroid der Gallenblase kombiniert.

Einen einzigartigen Fall beschrieb Götting, der bei einem Manne ein Plattenepithelcarcinom des Kehlkopfs, ein Adenocarcinom des Rektums und ein Medullarkrebs des Magens feststellte.

Mönckeberg veröffentlichte einen merkwürdigen Fall, bei dem sich an der Gallenblase gleichzeitig ein Cancroid und ein Zylinderzellenkrebs entwickelt hatten, die auch beide getrennte Metastasen machten.

Ferner findet man allerdings seltenere Fälle, in denen sich zwei primäre Carcinome im Urogenitaltraktus feststellen liessen. So fand Eckardt im Fundus uteri zugleich einen Plattenepithel- und Zylinderzellenkrebs.

Elischer, Adenocarcinom des Uterus und Cancroid der Portio.

Hofbaur, papilläres Zylinderzellencarcinom beider Tuben und Plattenzellencarcinom des Uteruscollum.

Gellhorn, Cancroid des Uterus und Adenocarcinom der Cervix.

Andere Fälle beziehen sich wieder auf Carcinome von Organen, die, obwohl sie entfernt voneinander liegen, doch in irgend einem physiologischen Zusammenhang untereinander stehen. Unter diese Gruppe ist z. B. die Kombination von Uterus- mit Mammacarcinom. die von Richter, Nebesky, Nehrkorn, Gustav Müller, Böckel beschrieben wurden, zu rechnen, ferner folgende Fälle:

Richter, Plattenepithelcarcinom des Uterus und Adenocarcinom der Schilddrüse.

Schliesslich müssen noch solche Fälle, die beliebige Organe, die in keinem inneren Zusammenhang stehen, erwähnt werden:

Fraenckel, Adenocarcinom der Flexura coli dextra und skirrhöser Mammakrebs.

Thierry, Skirrhus des Magens und Plattenepithelcarcinom des Uterus.

Griffon und Dartignies, Nierencarcinom und Speiseröhrenkrebs.

Drei Fälle von v. Hansemann, 1. Skirrhus des Magens und Cancroid der Cervix uteri, 2. Adenocarcinom des Magens und Cancroid der Portio, 3. Zylinderzellenkrebs des Magens und branchiogenes Carcinom.

Rhein,. Plattenepithelcarcinom der Gallenblase und Zylinderzellenkrebs beider Ovarien.

Lubarsch, Magencarcinom und Cancroid der Portio.

Pusateri, Adenocarcinoma mammae und Pyloruskrebs, der aus Zellen von polygonalem oder kubischem Charakter zusammengesetzt war.

Israel, Zylinderzellenkrebs der Gallenblase und Cancroid des Pankreaskopfes.

Beck, Plattenepithelcarcinom der Portio und Zylinderzellenkrebs der Flexura coli sinistra.

Bard, Cancroid des Uteruscollum und Zylinderzellencarcinom des Pankreaskopfes.

Kaufmann, Cancroid des Uteruscollum und Zylinderzellencarcinom des Magens.

Auch unser Fall ist dieser letztgenannten Gruppe unterzuordnen. Wie die obige Zusammenstellung der einwandfreien Beobachtungen — 53 an der Zahl — von multiplen Primärcarcinomen (unter Ausschluss von Hautcarcinomen, die zugleich mit anderen primären Krebsen bei demselben Menschen gefunden wurden) zeigt, handelt es sich in der überwiegenden Mehrzahl um Befunde, in denen ein Plattenepithelcarcinom in Kombination mit einem Zylinderzellenkrebs beobachtet wurde. Dagegen finden wir in unserem Fall zwei histologisch von einander verschiedene Drüsenkrebse, nämlich ein Carcinoma cylindrocellulare des Ovariums und einen Schleimkrebs der Flexura sigmoidea von cubo-globo-zellulärem Bau, beide mit selbständiger Metastasierung. Insofern dürfte wohl der oben beschriebene Fall eine besondere Beachtung verdienen.

Zum Schluss möchte ich nicht versäumen, meinem hochverdienten Lehrer, Herrn Professor Ernst, für die Überweisung des Themas und die liebenswürdige Unterstützung bei der Ausführung meiner Arbeit vielmals zu danken; auch Herrn Dr. Schneider sage ich an dieser Stelle für die freundliche Hilfe meinen besten Dank.

Literatur.

Fischer-Defoy und Lubarsch, Multiplizität der Carcinome und Kombination von Krebsen mit anderen Geschwülsten und Krankheiten. (Lubarsch und Ostertag, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie, Bd. X, 1904/05.)

Pusateri, Beitrag zum Studium der multiplen primären Carcinome. (Virchows Arch. Bd. 204, 1911.)

Rosenbach, Kasuistischer Beitrag zur Multiplizität primärer Carcinome. (Virch. Arch. Bd. 179, 1905.)

Toyosumi, Ein Fall von Stenose des Rektum durch metastatisches Carcinom bei gleichzeitigem metastasierendem Myelom. (Virch. Arch. Bd. 191, 1908.)

Borrmann, Die Beurteilung multipler Carcinome im Digestionstraktus, mit besonderer Berücksichtigung des Einbruchs carcinomatöser Metastasen unter Vortäuschung primärer Tumoren. (Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie u. zur allg. Pathologie Bd. 48, 1910.)

Ravenna, Sui cancri multipli primitivi. (Policlinico, Sez. chir., Fasc. XI, 1906.)

Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, Bd. VII, 1896 (Fall von Israel); XIV, 1903 (Gustav Müller); XVII, 1906 (J. Richter).

v. Hansemann, Das gleichzeitige Vorkommen verschiedenartiger Geschwülste bei derselben Person. (Vortrag, gehalten vor dem Komitee für Krebsforschung am 31. Oktober 1903, veröffentlicht in der Zeitschrift für Krebsforschung, Bd. I.)

Götting, Zur Multiplizität primärer Carcinome. (Zeitschr. f. Krebsforschung, Bd. VII, 1909.)

Tignel, Des cancers primitifs multiples et en particulier de la coëxistence sur le tube digestif de deux cancers primitifs. (Thèse Lyon, 1903.)

Ausserdem wurde das Lehrbuch der pathologischen Anatomie von Aschoff, sowie die Geschwulstlehren von Borst und Ribbert benutzt.

Lebenslauf.

Ich, Paul Baunach, preussischer Staatsangehörigkeit und evangelischer Konfession, wurde zu Frankfurt a. M. am 15. April 1888 als Sohn des Fabrikanten Viktor Baunach und seiner Ehefrau Auguste, geb. Binding, geboren. Meine Schulausbildung erhielt ich auf dem Wöhlerrealgymnasium in meiner Vaterstadt, das ich Ostern 1908 mit dem Zeugnis der Reife verliess, um mich dem Studium der Medizin zuzuwenden. Den grössten Teil meiner Studienzeit, nämlich acht Semester, verbrachte ich in Heidelberg; die übrigen zwei Semester studierte ich in Zürich, bezw. Marburg. Sowohl die medizinische Vorprüfung als auch die Hauptprüfung bestand ich in Heidelberg (Juli 1910, bezw. Mai 1913).